

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS EN LA TOMA DE
BIOPSIA ENDOSCÓPICA PARA DETECCIÓN DE
HELICOBACTER PYLORI.”**

Por:

DR. ARMANDO ANTONIO BAEZA ZAPATA

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y
ENDOSCOPIA DIGESTIVA.**

FEBRERO 2021

**COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS EN LA TOMA DE
BIOPSIA ENDOSCÓPICA PARA DETECCIÓN DE
HELICOBACTER PYLORI.**


Aprobación de la tesis:



Dr. Joel Omar Jáquez Quintana
Director de la tesis

2 

Dr. Aldo Azael Garza Galindo
Coordinador de Enseñanza de Posgrado



Dr. Carlos Alejandro Cortez Hernández
Coordinador de Investigación



Dr. med. Héctor Jesús Maldonado Garza
Jefe del Servicio de Gastroenterología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirección de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermana que me brindan su apoyo incondicional.

A mis compañeros que colaboraron para el reclutamiento de pacientes.

Al director de tesis, el Dr. Joel Omar Jáquez Quintana por su apoyo y confianza para llevar a cabo esta tesis.

Finalmente, al Dr. Héctor Jesús Maldonado Garza que me dio la oportunidad de desenvolverme para adquirir la formación en el servicio.

ÍNDICE

CAPÍTULO I:	
1: RESUMEN.....	1
CAPÍTULO II:	
2: INTRODUCCIÓN.....	3
3: MARCO TEÓRICO.....	5
4: JUSTIFICACIÓN.....	14
5: PANORAMA.....	15
CAPÍTULO III:	
6: HIPÓTESIS.....	16
CAPÍTULO IV:	
7: OBJETIVOS.....	17
CAPÍTULO V:	
8: MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
8.1: Criterios de inclusión y exclusión	18
8.2: Tamaño de muestra	18
8.3: Descripción Procedural.....	19
8.4: Análisis estadístico	19
8.5: Consentimiento informado	20
CAPÍTULO VI:	
9: RESULTADOS.....	21
CAPÍTULO VII:	
10: DISCUSIÓN.....	24
CAPÍTULO VIII:	
11: CONCLUSIONES.....	26

CAPÍTULO IX:

12: BIBLIOGRAFÍA..... 27

CAPÍTULO X:

13: ANEXOS..... 30

13.1 Glosario de abreviaturas

13.2 Flujograma

13.3 Hoja de captación

13.4 Tablas y gráficos

CAPÍTULO XI:

14: RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 36

ÍNDICE DE TABLAS

Sección ANEXOS 13.4

Tabla 1: Características Generales de la Población.

Tabla 2: Rendimiento diagnóstico en la detección de *Helicobacter pylori* de manera global.

Tabla 3: Rendimiento diagnóstico en la detección de *Helicobacter pylori* de acuerdo con la indicación y/o hallazgos endoscópicos.

Tabla 4: Rendimiento diagnóstico en la detección de *Helicobacter pylori* en presencia de atrofia por histopatología.

CAPÍTULO I:

1: RESUMEN

La infección por *Helicobacter pylori* (Hp) representa una de las infecciones crónicas más comunes que afectan a los seres humanos, y ésta es causa de gastritis crónica en todos los individuos colonizados. La metaplasia intestinal es un estadio previo a la displasia, se ha considerado el objetivo de la detección temprana y la vigilancia endoscópica del cáncer gástrico; cada vez existe más evidencia donde el riesgo de malignidad es bajo, incluso cuando la asociación de la infección por Hp con el cáncer gástrico es alta. Por tanto, la recomendación es diagnosticar y erradicar Hp en la población con síntomas de alarma.

Métodos: A los pacientes con indicación de detección de Hp por método invasivo, se tomaron biopsias de la mucosa gástrica. Estas muestras se enviaron al departamento de patología en dos frascos separados, fraccionando así el protocolo de Sydney. Los patólogos fueron cegados y todas las muestras fueron teñidas con hematoxilina/eosina y Giemsa. Obteniendo estos resultados se determinó el rendimiento diagnóstico, calculando sensibilidad (SE), especificidad (ES), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), área bajo la curva (ABC) y precisión.

Resultados: Se analizaron 128 pacientes, en los cuales, en el 66% de los casos se documentó infección por Hp. En todos los casos, incluyendo los pacientes con atrofia y uso de inhibidor de bomba de protones (IBP), el rendimiento diagnóstico fue mejor en las biopsias tomadas únicamente del antro, encontrando una SE de 88.2%, ES y VPP del 100%, VPN 81.13%, ABC de 0.941 y precisión del 92%, con resultados aun mejores en los casos de dispepsia, úlcera péptica, gastritis erosiva y mucosa nodular. Por el contrario, la bulboduodenitis erosiva y la

mucosa en mosaico tuvieron mayor rendimiento diagnóstico las biopsias tomadas del cuerpo gástrico.

Conclusión: De manera global, las biopsias del antro gástrico tienen un mejor rendimiento diagnóstico para la detección de Hp en comparación con las biopsias del cuerpo gástrico.

CAPÍTULO II:

2: INTRODUCCIÓN

La infección por Hp representa una de las infecciones crónicas más comunes que afecta al ser humano. [1] Es un patógeno que se transmite de humano a humano, causa gastritis crónica activa en todas las personas colonizadas. Esto puede condicionar a enfermedad de úlcera péptica, gastritis atrófica, adenocarcinoma gástrico y linfoma MALT (tejido linfoide asociado a mucosas). La erradicación de la bacteria puede revertir el proceso inflamatorio, así como la progresión de las complicaciones a largo plazo. [2]

La tasa de infección varía de acuerdo con la zona geográfica, el número de personas infectadas se ha mantenido, incluso aumentado en las últimas tres décadas debido al crecimiento de la población, la reinfección y tratamientos de erradicación fallidos. [3] El modo de transmisión no está claro, se cree que el mecanismo de transmisión es oral-oral o fecal-oral comúnmente durante la infancia. [4] El estado socioeconómico bajo se considera un factor de riesgo para la infección por Hp debido que el hacinamiento favorece la transmisión dentro de la misma familia. [3] Se estima que la bacteria está presente en el 50% de la población a nivel mundial con un incremento al 70% en países no desarrollados o en vías de desarrollo. La prevalencia en México es del 66% que aumenta con la edad siendo hasta de un 80% en mayores de 25 años. [4]

Hp a partir del año 1994 se reconoció como un carcinogénico humano (grupo I) por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) por la OMS en la ciudad de Lyon Francia. [5] Debido a esto todas las personas que se identifique infección por Hp se les debe ofrecer tratamiento independiente del motivo por el que se realizó la detección. [1]

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo con el objetivo de identificar el sitio de donde tomar las biopsias de la mucosa gástrica que tengan mayor rendimiento diagnóstico en la detección de infección por Hp, de acuerdo con la indicación y hallazgos endoscópicos para optimizar la efectividad de las biopsias, duración del procedimiento, tiempo de sedación y procesamiento de las muestras.

3: MARCO TEÓRICO

Helicobacter pylori

Es un bacilo Gram negativo microaerófilo flagelado que coloniza la mucosa gastrointestinal, se cree que es la más infecciosa de todas las bacterias conocidas, aunque otra idea es que se trata de una bacteria comensal; no puede considerarse como flora normal debido a que todos los pacientes con colonización gastroduodenal por Hp muestran gastroenteritis histológica que puede convertirse en múltiples enfermedades como gastritis crónica, duodenitis, úlceras pépticas, MALT, gastritis atrófica y adenocarcinoma gástrico.

Debido a su diversidad alélica y variabilidad genética, una persona puede estar infectada por múltiples cepas dando como resultado una infección mixta principalmente en áreas epidémicas con alta incidencia. [6]

Indicaciones para la detección de Helicobacter pylori.

Se deberá realizar endoscopia con toma de biopsias para detección de Hp en pacientes con dolor en epigastrio, pérdida de peso, anemia ferropénica, personas dispepsia mayores de 60 años o menores de esa edad con síntomas de alarma (pérdida de peso, disfagia, vómito, sangrado gastrointestinal, entre otros). [3]

La detección se debe realizar en pacientes con úlcera péptica activa, a quien tenga antecedente de úlcera péptica sin documentar erradicación de Hp, presencia de linfoma de bajo grado MALT, historia de resección endoscópica de cáncer gástrico temprano. [1] En personas con uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos que tengan indicación de realizar una endoscopia superior se deberá realizar una prueba directa para la detección de Hp. [3] En pacientes

menores de 60 años con dispepsia no estudiada sin síntomas de alarma se puede realizar la detección mediante pruebas no invasivas. [1]

Métodos diagnósticos.

En 1983 por Marshall y Warren la bacteria Hp se pudo aislar en cultivo y se describió la relación con el desarrollo de gastritis en el antro gástrico [7], desde entonces se han desarrollado varias pruebas diagnósticas en base a sus características morfológicas (histología y cultivo), inmunológicas (serología, antígeno en heces e inmunohistoquímica), genéticas (reacción en cadena de la polimerasa) o enzimáticas (prueba de aliento y prueba rápida de urea). [8]

El diagnóstico y comprobación de erradicación se realiza mediante la combinación de pruebas [9], generalmente estos métodos son agrupados en pruebas no invasivas que incluyen la serología, prueba de aliento y antígeno en heces; y las pruebas invasivas que requieren una endoscopia superior con la toma de biopsias gástricas para el estudio histológico, prueba rápida de ureasa y cultivo [8].

Solo pruebas con alta precisión deben usarse en la práctica clínica, la elección depende de las de las circunstancias clínicas, relación costo - beneficio, rendimiento diagnóstico de cada prueba y la disponibilidad de la prueba. [9]

Pruebas indirectas

- Prueba de aliento: Se basa en la capacidad de la bacteria de producir ureasa en grandes cantidades. La prueba consiste en la administración por vía oral de una solución que contiene urea marcada con el isótopo estable ^{13}C o ^{14}C . La potente ureasa de la bacteria hidroliza a urea administrada liberándose $^{13}\text{CO}_2$ o $^{14}\text{CO}_2$, que se excreta con la respiración y que se detecta en el aire exhalado por espectrofotometría de masas. [10] El isótopo ^{13}C es preferible

al ^{14}C porque evita la exposición a la radiación [11], la prueba con isótopo ^{14}C es más económica pero no es segura para utilizarse con niños y mujeres embarazadas [2], aunque la exposición a la radiación es menor a la recibida en el ambiente [11] ya no debería utilizarse. [8]

Esta prueba permite la detección de una infección activa, así como verificar erradicación con una sensibilidad y especificidad del 95%. [3] Aunque en la mayoría de los reportes se considera equiparable la prueba con el antígeno en heces, las guías de Maastricht V–Florence de acuerdo con 12 estudios controlados aleatorizados recomienda esta prueba por tener más precisión para la detección de la enfermedad. [2]

- Antígeno en heces: Es una prueba relativamente menos costosa, aunque uno de los principales inconvenientes es recolectar la muestra de heces, el antígeno específico de Hp se puede detectar utilizando inmunoensayo enzimático o inmunocromatográfico.

Las pruebas inmunocromatográficas no requieren equipo de laboratorio y son menos precisas para la detección de la infección. [8]

Los estudios por inmunoensayo enzimático y la utilización de anticuerpos monoclonales tiene mayor precisión en la detección de la infección, este tipo de prueba junto con la prueba de aliento son los recomendados en las guías para la corroboración de la erradicación de la infección. Tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 97% pero su precisión se ve afectada por el uso de antibióticos, IBP, N-acetilcisteína [11], pacientes con diarrea la sensibilidad disminuye debido a que la concentración del antígeno se diluye [8], presencia de sangrado gastrointestinal superior, además del tiempo y temperatura del transporte de la muestra. [11]

- Serología: Las pruebas para la detección de anticuerpos IgG para Hp se siguen utilizando en servicios de atención primaria o en estudios epidemiológicos [11], sus principales ventajas son el bajo costo, se encuentran ampliamente disponibles, es rápida y aceptada por los pacientes. [8] El método de ELISA es la técnica más común y precisa de las pruebas serológicas disponibles, aun así la precisión de las pruebas depende el antígeno utilizado, la recomendación es utilizar cepas locales como fuente de antígenos o la combinación de antígenos de diferentes cepas para que puedan validarse de acuerdo a la población que se le realizaran las pruebas. [11]

Los anticuerpos pueden persistir después de una erradicación exitosa, la serología no puede diferenciar entre infección activa o exposición previa, por lo tanto, no es un método para verificar el éxito de la terapia de erradicación. La prueba tiene un valor predictivo negativo alto [8], la sensibilidad excede el 90% gracias a la combinación de antígenos en los kits comerciales [11], pero la sensibilidad no supera el 80% para la infección activa. [3] La baja especificidad de la prueba en una población con baja prevalencia por infección con Hp causará falsos positivos, por lo tanto, los resultados positivos deberían confirmarse con otro método. [8] Las pruebas serológicas ya no se recomiendan para el diagnóstico de infección por Hp en áreas con prevalencia menor del 30%, debido a que la determinación de IgA, IgG e IgM para antígenos específicos en sangre, orina o saliva porque carecen de valor predictivo significativo. [3] Aunque una de las ventajas es que la efectividad de la prueba no se ve afectada por el uso de IBP o antibióticos, el sangrado ulceroso, la atrofia gástrica [11], presencia de metaplasia intestinal extensa o

linfoma MALT sin producir resultados falsos negativos como en las demás pruebas. [8]

Pruebas directas

- Endoscopia superior: Debe incluir la visualización de la parte superior del tracto gastrointestinal (esófago, cardias, fondo gástrico en retroflexión, cuerpo, antro, bulbo duodenal y duodeno descendente) para la detección y toma de biopsias de cualquier lesión visible, además de la toma de biopsias de acuerdo con los protocolos estandarizados. [2]. La identificación de la mucosa con infección por Hp no siempre es factible utilizando la endoscopia convencional, las características endoscópicas etiquetadas como gastritis; el eritema, atrofia (areae gastricae), hundimientos o mucosa nodular son difíciles de definir por alta variabilidad inter-observador con una pobre correlación con los hallazgos histopatológicos. La nodularidad antral que muestra una apariencia de "piel de pollo" tiene una especificidad del 96% con una sensibilidad baja del 32%, el diagnóstico de úlcera duodenal tiene un valor predictivo positivo >90% para el diagnóstico de infección por Hp mientras que la úlcera gástrica del 60-90%. [12]
- Magnificación y cromoendoscopia: La endoscopia con magnificación permite observar a detalle la estructura de la mucosa, la resolución de la mayoría de este tipo de endoscopios es de 10 μ m facilitando visualizar la red capilar subepitelial que rodean las criptas gástricas, existen múltiples clasificaciones como la de Yagi, Nakagawa, Kawamura y Anagnostopoulos que describen características de las criptas y vasos en asociación con la infección por Hp. [12] En un metaanálisis reciente (Qingqing Qi 2016) se demostró que la magnificación y cromoendoscopia tienen utilidad en la detección de infección

por Hp, además la eficacia diagnóstica fue mayor en el análisis del cuerpo gástrico que en el antro, los cambios vasculares en el cuerpo fueron los criterios de diagnóstico óptimos, pero hasta el momento con un rendimiento diagnóstico similar con los métodos convencionales invasivos y no invasivos [13]

- Biopsias: Las biopsias gástricas con frecuencia se realizan para evaluar la gastritis por Hp, debido a la asociación oncogénica y la relativa facilidad del tratamiento es importante que los departamentos de patología identifiquen todos los casos positivos. [14] En la mayoría de los casos, las biopsias de antro son suficientes [8], pero al utilizar IBP o en un escenario de gastritis atrófica, las biopsias de cuerpo tienen un mayor rendimiento diagnóstico. [8] [11] La toma de dos biopsias de antro y dos del cuerpo gástrico (Protocolo de Sydney) es la estrategia recomendada que garantiza el máximo rendimiento diagnóstico. [15]

El protocolo de Sydney publicado en 1991 se desarrolla después de la asociación de gastritis crónica con la infección con Hp en donde el tema adquiere importancia por gastroenterólogos, patólogos y microbiólogos. La inflamación crónica era percibida de manera diferente por cada persona y en algunos casos, el concepto de gastritis atrófica era desconocido para muchos. [16] El objetivo final de este protocolo es un intento de encontrar puntos en común entre todas las clasificaciones existentes previamente, en base a la historia natural de la gastritis crónica, eliminando los códigos alfabéticos y la asociación estricta de la topografía con la etiología, además de la correlación de los hallazgos endoscópicos e histológicos. [17] La cual permitió reportar la extensión de la gastritis, así como la presencia de gastritis

crónica, la actividad de acuerdo con la presencia de leucocitos polimorfonucleares en asociación con mononucleares, metaplasia intestinal, así como la presencia de Hp y su densidad. [16]

Solo se ha realizado una actualización sobre el protocolo de Sydney por Dixon en 1997, 6 años después de su publicación, en donde recomendaban tomar biopsia también de la incisura para la detección de metaplasia intestinal considerado que puede ser un signo temprano de gastritis atrófica. [18]

Hasta el momento los reportes histológicos no están estandarizados, las definiciones histológicas hacen difícil identificar los candidatos para vigilancia clínica-endoscópica, además que no existe una prueba validada para cuantificar la densidad de la infección por Hp y su relación clínica. [19]

- Histología: Se considera el estándar de oro en la detección de Hp, además de ser el primer método utilizado. [11] La bacteria fue reportada por primera vez en 1875 cuando Bottcher y Letulle la observaron en los márgenes de las úlceras pépticas, la bacteria no creció en los medios de cultivo existentes del momento y este descubrimiento accidental fue olvidado hasta 1983 que se pudo cultivar. [7] La tinción es la parte crítica del examen histológico y existen múltiples opciones. La tinción con hematoxilina – eosina (HE) suele ser suficiente para el diagnóstico, aunque la inmunohistoquímica es la prueba más sensible y específica, se recomienda como tinción auxiliar en biopsias que revelaron gastritis crónica moderada o grave pero no se identificó la bacteria por HE; en caso de no contar con inmunohistoquímica, la tinción de Giemsa es el método preferido por ser simple, altamente sensible y menos costosa. [11]

Este método tiene una sensibilidad y especificidad superior al 95%, sin embargo, se requiere muestreo e interpretación apropiados. [3]

Varios factores influyen en la precisión diagnóstico, como el sitio, tamaño y el número de biopsias; los métodos de tinción, la experiencia del patólogo, el uso de IBP y antibióticos. [11]

La histología es costosa ya que requiere tiempo para el procesamiento de la biopsia y personal capacitado para la tinción e interpretación; pero proporciona información adicional sobre el grado de inflamación y complicaciones como gastritis atrófica, metaplasia intestinal y malignidad. [8]

- Prueba de ureasa rápida: Es utilizada en la práctica clínica por ser rápida, económica, altamente específico y ampliamente disponible, la muestra se pone en un gel que tiene urea, si la ureasa bacteriana está presente en la biopsia hidrolizara la urea en amoniaco y dióxido de carbono, provocando un aumento del pH y un cambio de color en el monitor del pH. [11] La precisión de la prueba es buena con una sensibilidad que varía del 80-100% y una especificidad del 97-99%.

Existen otras bacterias que producen ureasa y pueden provocar falsos positivos como *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus* y *Enterobacter cloacae*; su presencia es poco probable a menos que el paciente tenga aclorhidria, además el gel de la mayoría de las pruebas tiene un inhibidor del crecimiento bacteriano. Los resultados positivos después de 24 horas deben de ignorarse, se consideran falsos positivos debido al crecimiento bacteriano diferente a *Hp*. [8]

- Cultivo y estudios moleculares: El cultivo obtenido de biopsias es difícil, requiere tiempo y tiene baja sensibilidad por lo que se limita su uso de manera

rutinaria. [8] Las biopsias requieren un medio de transporte particular, un medio de crecimiento y un entorno de incubación. En general tiene una especificidad casi del 100% pero una sensibilidad entre 85-95%. [11]

Los métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa o la hibridación de ácidos nucleicos por fluoresceína se pueden utilizar para identificar mutaciones responsables de la resistencia a los antibióticos. [1] Además tienen una sensibilidad y especificidad arriba del 95% para la detección de la bacteria mediante la detección de los genes UreA, glmM, UreC, rRNA 16S, rRNA 23S, HSP60 y VacA. [11]

Las guías Maastricht V–Florence recomiendan realizar cultivo con prueba de sensibilidad antimicrobiana o estudios moleculares:

- Cuando se considera un tratamiento de primera línea con claritromicina excepto en regiones con resistencia <15% bien documentada.
- Si falla el primer tratamiento y se realiza endoscopia nuevamente para adaptar el tratamiento, excepto si se considera administrar la terapia cuádruple con bismuto.
- Si falla la segunda línea de tratamiento para guiar el tratamiento. [2]

4: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El protocolo de Sydney modificado incluye dos biopsias de antro, dos de cuerpo y una de la incisura gástrica, [19] la mayoría de los reportes apuntan hacia el mayor rendimiento para la detección en las biopsias del antro, [8] aunque en un metaanálisis del 2016 en donde se utilizó la toma de biopsias con magnificación y cromoendoscopia, [13] con reportes de pacientes que utilizan IBP y en el escenario de gastritis atrófica las biopsias de cuerpo tienen un mayor rendimiento diagnóstico. [11]

La endoscopia superior se considera un método seguro, existen complicaciones sobre la toma de biopsias como perforación, sangrado y dolor. La tasa de sangrado es entre 0.008 – 0.014%. [20] y de perforación de un 0.07%, las cuales son más frecuentes en biopsias calientes con electrocauterio [21]. El tiempo de duración de una endoscopia puede variar de acuerdo con la indicación, patología y factores del paciente. En un paciente que no se haya realizado una endoscopia superior en los últimos 3 años debe incluir inspección del esófago, estómago y el duodeno con una duración de al menos 7 minutos, en vigilancia de lesiones premalignas la duración al menos de 20 minutos. [22] [23]

Debido a la mayor demanda por el aumento de prevalencia de la infección, se plantea evaluar el rendimiento diagnóstico para la detección de Hp de las biopsias únicamente del antro gástrico, con la finalidad de disminuir el número de toma de biopsias, a su vez las complicaciones; optimizar productividad y disminución de costos, al reducir el tiempo de la endoscopia, sedación y procesamiento de las muestras.

5: PANORAMA

La infección por Hp tiene gran prevalencia en nuestra población, en países en vías de desarrollo se ha considerado estar presente en alrededor del 70% de la población. Existen múltiples complicaciones asociadas a esta infección crónica, siendo el desarrollo de cáncer gástrico la más importante tanto por gravedad, costos, mortalidad y afectación de la calidad de vida.

Anteriormente se optaba por toma de biopsias extensas de la mucosa gástrica para establecer la localización y extensión de atrofia o metaplasia, las cuales se consideran predecesores de una displasia y esta a su vez del cáncer.

En los últimos años gracias a nueva evidencia ha habido cambios en donde se demuestra que el riesgo de desarrollar cáncer gástrico es muy bajo a pesar de la infección por Hp está presente en la mayoría de los casos.

Ante la prevalencia de la infección y la necesidad de realizar el diagnóstico en mayor cantidad de población se sugiere una optimización en la toma de biopsias que permita identificar únicamente la presencia de la bacteria, con el fin de disminuir el número de toma de biopsias, a su vez las complicaciones; optimizar productividad y disminución de costos, al reducir el tiempo de la endoscopia, sedación y procesamiento de las muestras.

CAPÍTULO III:

6: HIPÓTESIS

Pregunta de tesis:

¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de las biopsias tomadas del antro gástrico en comparación con el resto del protocolo de Sydney para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*?

Hipótesis Verdadera:

Las biopsias de antro son suficientes para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* con el mismo rendimiento diagnóstico en comparación con el protocolo de Sydney.

Hipótesis Nula:

Las biopsias de antro no pueden utilizarse solas para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* porque baja su rendimiento diagnóstico en comparación del protocolo de Sydney.

CAPÍTULO IV:

7: OBJETIVOS

Objetivo Primario

Determinar el rendimiento diagnóstico (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, área bajo la curva y precisión) en las biopsias tomadas únicamente del antro gástrico para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*.

Objetivos Secundarios

Comparar el rendimiento diagnóstico para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* del resto de protocolo de Sydney, además en los casos de presencia de atrofia por histopatología y uso de inhibidor de bomba de protones. Optimizar el número y sitio de biopsias tomadas para la finalidad de disminuir el tiempo de procedimiento, sedación y procesamiento de las muestras.

CAPÍTULO V:

8: MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron a los pacientes mayores de 18 años que sean atendidos en la consulta externa de Gastroenterología y servicio de Urgencias del Hospital Universitario “José Eleuterio González” en el periodo de junio 2019 a marzo 2020, que tengan cualquier indicación para la detección de *Helicobacter pylori* por método invasivo.

8.1 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Como criterios de inclusión considerábamos pacientes mayores de 18 años que cuenten con expediente clínico y la indicación médica para la detección invasiva de Hp.

Como criterios de exclusión se consideraron a los pacientes con sangrado gastrointestinal activo, historia de uso de antibióticos en los últimos 30 días, recibir tratamiento de erradicación para Hp previamente, antecedente de cirugía gástrica, embarazo, presentar inestabilidad hemodinámica o coagulopatía.

8.2 Tamaño de muestra

Se realizó un cálculo de muestra utilizando una fórmula de comparación de prueba diagnóstica, con el objetivo principal de comparar la sensibilidad y especificidad en pacientes con indicación de toma de biopsias gástricas para la detección de Hp. Esperando una sensibilidad de 89% en el protocolo de Sydney con una $Z\alpha$ de 1.96 y una amplitud máxima del 7.5, se requieren al menos 67 sujetos de estudio. Los parámetros fueron establecidos en base a la literatura: doi 10.1111/den.12031

8.3 Descripción Procedural

Reclutamiento

El reclutamiento se llevó a cabo en la consulta de Gastroenterología y servicio de Urgencias de nuestro centro. Se incluyeron todos con indicación de toma de biopsias para la detección de Hp por endoscopia. Se dio explicación verbal sobre el procedimiento endoscópico y los riesgos propios del estudio, sedación y toma de biopsias.

Intervenciones

A los pacientes con indicación de realizar endoscopia superior y toma de biopsias durante el procedimiento; se tomarán biopsias frías mediante una pinza de cabeza oval con estilete, diámetro de 2.3 mm y longitud de 180 cm de la mucosa gástrica con el método estandarizado actual (protocolo de Sydney). Las muestras serán enviadas al servicio de patología en dos frascos con formol, en uno de ellos se colocarán las dos biopsias obtenidas del antro rotulado como "frasco 1" y en el segundo frasco las obtenidas del cuerpo e incisura rotulado como "frasco 2", lo cual será oculto para el patólogo que analice las laminillas. Las muestras se procesarán de manera convencional, se teñirán para su interpretación con hematoxilina – eosina y/o Giemsa.

8.4 Análisis Estadístico

Al obtenerse el reporte de patología, se consideró la gastritis por Hp un verdadero positivo al encontrarse en las biopsias de antro únicamente o en todas las biopsias del protocolo de Sydney. Los datos se analizarán en el programa estadístico MedCalc versión 19.3 mediante tablas de contingencia 2X2 para la determinación del valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, sensibilidad,

especificidad, área bajo la curva y precisión de las biopsias tomadas de antro comparadas con las del cuerpo e incisura gástrica.

8.5 Necesidad de consentimiento informado.

Debido a que no se realizó una intervención que modifique la toma rutinaria de biopsias y únicamente se rotularon el total de biopsias en dos frascos; de acuerdo con los lineamientos del comité de ética e investigación, no se realizó consentimiento informado.

CAPÍTULO VI:

9: RESULTADOS

Un total de 128 pacientes fueron reclutados, de los cuales un 52% (67) fueron mujeres y 48% (61) fueron hombres, con una edad mínima de 21 años y máxima de 98 años, y un promedio de 56 con una desviación estándar de ± 16 .

De todos los 128 casos, en el 66% (85) se documentó infección por Hp, de los cuales el 70% (60) fueron detectados en el antro y cuerpo gástrico, 18% (15) solo en el antro y 12% (10) casos solo en el cuerpo gástrico.

De acuerdo con la indicación y los hallazgos endoscópicos, 32% (41) pacientes tuvieron úlcera péptica, 24% (30) bulboduodenitis erosiva, 21% (27) con dispepsia y endoscopia normal, 13% (17) con gastritis erosiva, 8% (10) con mucosa de aspecto nodular y 2% (3) con mucosa en patrón en mosaico. (Tabla 1).

Del total de las biopsias tomadas con resultado positivo para Hp, 75 fueron tomadas del antro y 70 del cuerpo gástrico.

El rendimiento diagnóstico se evaluó para todos los casos encontrando en las biopsias tomadas únicamente del antro una SE del 88.2%, ES y VPP 100%, VPN del 81.13%, ABC de 0.941 y precisión del 92.1%. En contraste con las biopsias tomadas únicamente del cuerpo gástrico con una SE del 82.3%, ES y VPP del 100%, VPN del 74.13%, ABC de 0.912 y precisión de 88.2%. (Tabla 2)

Estos mismos parámetros se evaluaron en las biopsias de la mucosa gástrica de acuerdo con la indicación y hallazgos endoscópicos encontrando en los pacientes con úlcera péptica una SE del 96%, VPN 94%, ABC 0.98 y precisión del 97% en las biopsias del antro en comparación con una SE del 80%, VPN 76, ABC 0.9 y precisión del 88% de las biopsias del cuerpo. En los pacientes con

dispepsia se encontró una SE del 100%, VPN 100%, ABC 1 y precisión del 100% en las biopsias de antro en comparación con una SE del 73%, VPN 75, ABC 0.86 y precisión del 85% en las biopsias del cuerpo. Los casos de gastritis erosiva tuvieron una SE del 91%, VPN 86%, ABC 0.95 y precisión del 94% en las biopsias del antro en comparación con la SE del 73%, VPN 66%, ABC 0.86 y precisión del 82% del cuerpo gástrico. En los pacientes con gastritis nodular se encontró una SE del 100%, VPN 100, ABC 1 y precisión del 100% en las biopsias del antro en comparación con una SE del 87%, VPN 66%, ABC 0.93 y precisión del 90% del cuerpo. En los casos de bulboduodenitis erosiva se encontró una SE del 69%, VPN 50%, AUC 0.84 y precisión del 76% en las biopsias del antro en comparación con la SE del 91%, VPN 77%, ABC 0.95 y precisión del 93% de las biopsias tomadas del cuerpo. En los casos de mucosa en patrón en mosaico se encontró una SE del 66% en las biopsias del antro en comparación con el 100% en las biopsias del cuerpo. (Tabla 3)

En 73 pacientes se determinó la presencia de atrofia por histopatología, de las cuales en el 71% (52) de las biopsias se detectó la infección por Hp. En estos casos, el rendimiento diagnóstico fue mejor en las biopsias del antro en comparación a las del cuerpo gástrico, predominantemente en los casos en donde la atrofia extensa (antro y cuerpo) o solamente en el cuerpo gástrico. La excepción fue en las biopsias donde la atrofia se localizó únicamente en el cuerpo gástrico, en este caso el rendimiento fue mejor en las biopsias del cuerpo. (Tabla 4)

De los 128 pacientes reclutados, 51% (65) utilizaban IBP previo a la endoscopia superior, de estos, se encontró la presencia de infección por Hp en el 62% (40). Se analizó el rendimiento diagnóstico del protocolo de Sydney comparando las

biopsias de antro y cuerpo. En las biopsias de antro se encontró una SE de 87.5%, ES y VPP del 100%, VPN 88.8%, ABC 0.938 y precisión del 93.7%. En comparación con las biopsias de cuerpo en estos pacientes, la SE fue de 82.5%, ES y VPP del 100%, VPN 85.1%, ABC 0.913 y precisión del 91.25%.

CAPÍTULO VII:

10: DISCUSIÓN

En los resultados de nuestro estudio, tomando en cuenta que se está comparando el mismo protocolo de Sydney entre sí, estos resultados mostraron un mayor rendimiento diagnóstico en las biopsias tomadas del antro gástrico con una SE similar a la del protocolo de Sydney del 88.2% comparada con 82.3% tomadas del cuerpo gástrico.

Las biopsias de la mucosa gástrica frecuentemente se toman para la detección de infección por Hp. [8] En la mayoría de los casos, las biopsias de antro son suficientes para el diagnóstico, [9] estudios previos han mostrado que la prevalencia y densidad de la infección de Hp varía dependiente la localización en la mucosa gástrica. [10] Sin embargo, en el caso de consumo crónico de IBP o presencia de gastritis atrófica, las biopsias del cuerpo tienden a tener mejor rendimiento diagnóstico. [6] [9] [11]

Actualmente, dos biopsias del antro, dos del cuerpo y una de la incisura gástrica (protocolo de Sydney) es la estrategia recomendada que asegura el mejor rendimiento diagnóstico, [12] ya que permite reportar la presencia de gastritis atrófica, su extensión y grado de actividad; la presencia de metaplasia intestinal, así como la detección y densidad de Hp. [13]

Los ensayos clínicos han reportado un rendimiento diagnóstico para el estudio histológico de la mucosa gástrica para la detección de Hp con una SE entre 89 a 94.3%. [14] [15]

Un hallazgo relevante durante nuestro análisis fue la mejoría significativa del rendimiento diagnóstico dependiendo la indicación clínica y/o endoscópica de las biopsias. En los casos de úlcera péptica, dispepsia con mucosa normal, gastritis

erosiva y mucosa nodular, la SE de las biopsias del antro fue del 91-100% antro en comparación con las del cuerpo gástrico que fue entre el 50-87.5%. Contrariamente, en los casos de bulboduodenitis erosiva y mucosa en mosaico la SE en las biopsias del cuerpo fue del 88.2-100% y las del antro con resultado menor entre el 66.6-70.5%.

Previamente ha sido descrito, en los casos de uso crónico de IBP y presencia de atrofia la sensibilidad del estudio histológico disminuye principalmente en las biopsias del antro gástrico. [16] [17] [18] En nuestro estudio, encontramos un aumento en el rendimiento diagnóstico de las biopsias tomadas únicamente del antro para la detección de Hp en los casos de atrofia independiente de la severidad, localización y extensión, así como en los pacientes con uso previo al estudio endoscópico de IBP.

La principal limitante del estudio es que es monocéntrico por lo cual no es reproducible en otras poblaciones, debido a la posibilidad de diferentes cepas de Hp en cada región.

El número de pacientes en algunos grupos de diagnósticos o indicaciones del estudio endoscópico fue pequeño, por lo que en estudios futuros se podría ampliar para corroborar el comportamiento histológico de nuestros resultados.

En nuestros pacientes que utilizaban previamente IBP no se tomó en cuenta la dosis ni la duración de la exposición al fármaco por lo que pudiera variar en casos de mayor dosis o tiempo de uso del medicamento.

CAPÍTULO VIII:

11: CONCLUSIONES

Globalmente, las biopsias tomadas únicamente del antro tienen un mejor rendimiento diagnóstico para la detección de infección por Hp en comparación con las tomadas del cuerpo gástrico. Principalmente en los casos de úlcera péptica, dispepsia, mucosa nodular, uso de IBP y atrofia reportada por histopatología. Por lo tanto, las biopsias del antro gástrico pueden ser suficientes para hacer el diagnóstico.

Las biopsias del cuerpo gástrico deben ser consideradas en los casos de bulboduodenitis erosiva y mucosa en patrón en mosaico.

En la población de alto riesgo, el protocolo de Sydney debe ser aplicado de manera individual con el propósito de mapear y determinar la extensión de atrofia y metaplasia intestinal incompleta solo en este grupo de pacientes.

CAPÍTULO IX:

12: BIBLIOGRAFÍA

1. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-239.
2. Alarid-Escudero F, Enns EA, MacLehose RF, Parsonnet J, Torres J, Kuntz KM. Force of infection of *Helicobacter pylori* in Mexico: evidence from a national survey using a hierarchical Bayesian model. *Epidemiol Infect*. 2018;146(8):961-969.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
4. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):211-217.
5. Gupta S, Li D, El Serag HB, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology*. 2020;158(3):693-702.
6. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11221-11235.
7. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, Gonzalez-Huezo MS, et al. The fourth Mexican consensus on *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(3):325-341.

8. Hartman DJ, Owens SR. Are routine ancillary stains required to diagnose *Helicobacter* infection in gastric biopsy specimens? An institutional quality assurance review. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(2):255-260.
9. Atkinson NS, Braden B. *Helicobacter Pylori* Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. *Dig Dis Sci*. 2016;61(1):19-24.
10. El-Zimaity HM GD. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney System. *Hum Pathol*. 1999;30(1):72-77.
11. Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion*. 2011;83(4):253-260.
12. Lash JG, Genta RM. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of *Helicobacter* gastritis and intestinal metaplasia in 400738 sets of gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(4):424-431.
13. Sipponen P, Price AB. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 1:31-34.
14. Kato T, Yagi N, Kamada T, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa by endoscopic features: a multicenter prospective study. *Dig Endosc*. 2013;25(5):508-518.
15. Kazemi S TH, Habizadeh MR, Emami MH. Diagnostic values of *Helicobacter pylori* diagnostic tests: stool antigen test, urea breath test, rapid urease test, serology and histology. In. *J Res Med Sci Vol* 162011:1097-1104.

16. Hung-Chieh Lan T-SC, Anna Fen-Yau Li, Full-Young Chang, Han-Chieh Lin. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol.* 2012;12(182):1-10.
17. Nasser SC, Slim M, Nassif JG, Nasser SM. Influence of proton pump inhibitors on gastritis diagnosis and pathologic gastric changes. *World J Gastroenterol.* 2015;21(15):4599-4606.
18. Dickey W KB, McConnell JB. Effect of proton pump inhibitors on the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(3):289-293.

CAPÍTULO X:

13: ANEXOS

13.1: GLOSARIO DE ABREVIATURAS

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Hp: Helicobacter pylori

SE: Sensibilidad

ES: Especificidad

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

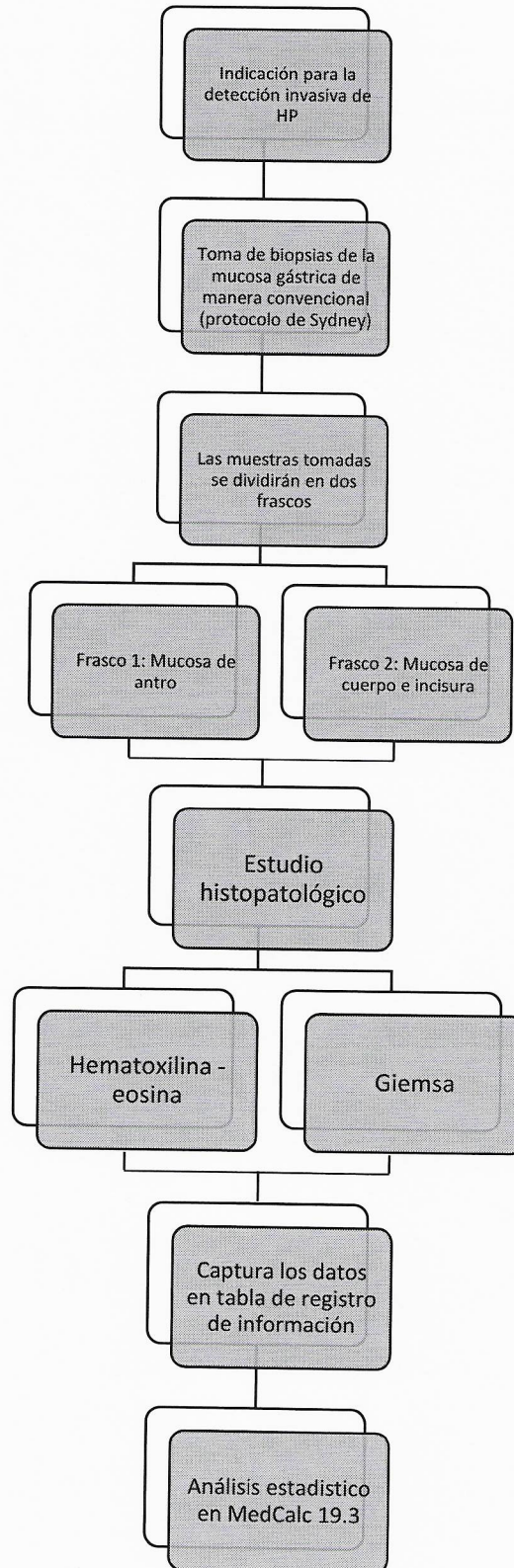
ABC: Área bajo la curva

IBP: Inhibidor de bomba de protones

A: Antro

C: Cuerpo

13.2: FLUJOGRAMA



13.3: HOJA DE CAPTURACIÓN

1	Nombre		Edad	Registro	Indicación	Atrofia	IBP
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							

13.4 TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Características generales de la población.

Características	Valor
Edad (años)	
Mediana (rango)	56 (21-98)
Desviación estándar	± 16
Género	
Femenino	67 (52%)
Masculino	61 (48%)
Indicación o hallazgos endoscópicos	
Úlcera péptica	41 (32%)
Bulboduodenitis	30 (24%)
Dispepsia	27 (21%)
Gastritis erosiva	17 (13%)
Gastritis nodular	10 (8%)
Mucosa en mosaico	3 (2%)
Infección por Hp	85 (66%)
Antro y cuerpo	60 (70%)
Antro	15 (18%)
Cuerpo	10 (12%)

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico en la detección de *Helicobacter pylori* de manera global.

	Antro	Cuerpo
Sensibilidad	88.2%	82.3%
Especificidad	100%	100%
VPP	100%	100%
VPN	81.13%	74.13%
ABC	0.941	0.912
Precisión	92.1%	88.2%

Tabla 3. Rendimiento diagnóstico en la detección de *Helicobacter pylori* de acuerdo con la indicación y/o hallazgos endoscópicos.

	Sensibilidad		VPN		ABC		Precisión	
	A	C	A	C	A	C	A	C
Úlcera péptica	96%	80%	94%	76%	0.98	0.9	97%	88%
Dispepsia	100%	73%	100%	75%	1	0.86	100%	85%
Gastritis Erosiva	91%	73%	86%	66%	0.95	0.86	94%	82%
Gastritis nodular	100%	87%	100%	66%	1	0.93	100%	90%
Bulboduodenitis erosiva	69%	91%	50%	77%	0.84	0.95	76%	93%
Mucosa en mosaico	66%	100%	0%	100%	-	-	-	-

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico en la detección de *Helicobacter pylori* en presencia de atrofia por histopatología.

	Sensibilidad		VPN		ABC		Precisión	
	A	C	A	C	A	C	A	C
Atrofia en cualquier sitio	87%	74%	75%	62%	0.9	0.878	90%	82%
Atrofia extensa	88%	79%	64%	50%	0.94	0.89	90%	83%
Atrofia en antro	87%	25%	80%	40%	0.93	0.62	91%	50%
Atrofia en cuerpo	82%	100%	82%	100%	0.9	1	90%	100%

CAPÍTULO XI

14: RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Armando Antonio Baeza Zapata

Candidato para el grado de:

Subespecialista en Gastroenterología y Endoscopía Digestiva.

Tesis: "Comparación de dos métodos en la toma de biopsia endoscópica para la detección de *Helicobacter pylori*."

Campo: Ciencias de la Salud.

Datos Personales: Nacido en Chihuahua, Chihuahua, el día 25 de mayo de 1988, hijo del Prof. Armando Baeza Saldaña y la Prof. Laura Juana Zapata Zubiaga. Segundo de dos hijos.

Formación:

Educación primaria en Escuela Luis Urías Balderrain #2182 (1994-2000)

Educación secundaria en Escuela Secundaria Técnica No. 2. Formación técnica en Electricidad (2000-2003)

Educación media superior: Colegio de Bachilleres del Estado de Chihuahua No.1. Capacitación para el trabajo en laboratorista químico. (2003-2006)

Licenciatura de Médico Cirujano en el Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. (2007-2011) Premio de sobresaliente en examen de egreso CENEVAL.

Internado rotatorio de pregrado en el Hospital Central del Estado de Chihuahua, en Chihuahua, Chih. (2012-2013)

Servicio social en Unidad de Medicina Familiar #12 en Meoqui, Chih. (2013-2014)

Especialidad de Medicina Interna en el Hospital Central del Estado de Chihuahua avalado por la Universidad Autónoma de Chihuahua. (2014-2018) Titulación con mención especial.

Actualmente residente del tercer año de la Subespecialidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva del 2018 con terminación en febrero del 2021.